



Title	バシトラシンの合成的研究
Author(s)	有吉, 安男
Citation	大阪大学, 1966, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/29088
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

【 4 】

氏名・(本籍)	有 吉 安 男
	あり よし やす お
学位の種類	理 学 博 士
学位記番号	第 1053 号
学位授与の日付	昭和 41 年 12 月 17 日
学位授与の要件	理学研究科有機化学専攻
	学位規則第 5 条第 1 項該当
学位論文題目	バシトラシンの合成的研究
論文審査委員	(主査) 教授 金子 武夫
	(副査) 教授 松島 祥夫 教授 中川 正澄

論 文 内 容 の 要 旨

バシトラシンは *Bacillus licheniformis* によって産生されるポリペプチド抗生物質で、たがいに類似した多数のペプチドの混合物である。これらのうち化学構造の研究が行なわれたのは主としてバシトラシン A と F である。

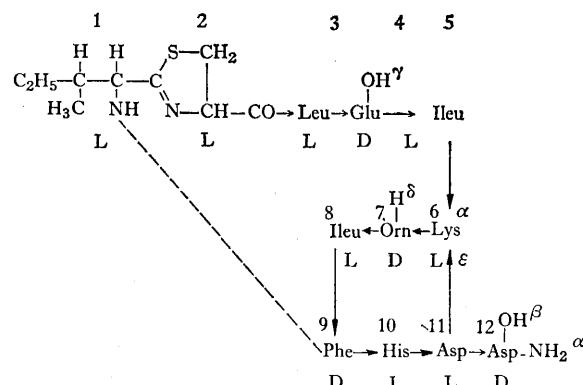


図 1 バシトラシン

バシトラシン A の化学構造は Abraham らおよび Craig らによって独立に研究されて環状部の結合様式に若干の疑問を残しながらも図 1 のようなチアゾリン環、シクロール、環状部をもったアミノ酸 12 個からなる分枝環状ペプチドであると推定された。

一方バシトラシン F はバシトラシン A の N 末端部が酸化されて図 2 のように変化した特異的構造をもっていることが Craig らによって明らかにされた。

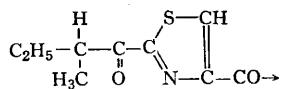


図 2

このようなアミノ酸配列をもったペプチドは Craig らによって若干のオリゴペプチドが合成されチアゾリン形成反応が試みられただけで、分枝環状ペプチドあるいはチアゾリン、チアゾールを含んだペプチド合成法は知られていない。

著者はこのような分枝環状ペプチドの合成を中心に研究を行なった。

まず N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド (DCCI) を用いて直鎖状ヘプタペプチド For-L-Ileu-L-Lys(Z)-d-Orn(Tos)-L-Ileu-d-Phe-L-His(Bzl)-L-Asp(OBzl)-OMe (5~11) を合成し、カルボベンゾキシ基とベンジルエステル基を除去してから高度希釈法で分子内閉環を行い環状部をもったヘプタペプチド For-L-Ileu-L-Lys-d-Orn(Tos)-L-Ileu-d-Phe-L-His(Bzl)-L-Asp-OMe (5~11) の合成に成功した。さらにラセミ化を防ぐためにラセミ化が起りやすい部分ではアジド法を用いて合成して同じ環状ヘプタペプチド (5~11) を得たのちホルミル基を除去した。

つぎに N 末端部テトラペプチド Z-L-Ileu-L-Cys(Bzl)-L-Leu-d-Glu(OBu^t)-OMe (1~4) を活性エステル法、DCCI 法を用いて合成し、ヒドラジドにかえてから環状ペプチド H-L-Ileu-L-Lys-d-Orn(Tos)-L-Ileu-d-Phe-L-His(Bzl)-L-Asp-OMe (5~11) とアジド法で縮合して分枝環状ウンデカペプチド Z-L-Ileu-L-Cys(Bzl)-L-Leu-d-Glu(OBu^t)-L-Ileu-L-Lys-d-Orn(Tos)-L-Ileu-d-Phe-L-His(Bzl)-L-Asp-OMe (1~11) とし、ヒドラジドにかえてから C 末端の H-d-Asp(OBzl)-NH₂ とアジド法で縮合したのちすべての保護基を脱離して、目的のシステイン-2-バシトラシン A を合成することができた。このものは最初に合成されたバシトラシン A 類似物であって構造的にはバシトラシン A のチアゾリン部が開環してシステインに変ったものであり、バシトラシン A の生合成前駆物質としても興味あるペプチドである。

なお合成中間体 δ-トシリ-D-オルニチンおよび δ-トシリ-D-オルニチル-L-イソロイシル-D-フェニルアラニン-エチルエステル臭化水素酸塩には 2 種の結晶形があることを確認した。

またバシトラシン F に含まれている 2,2'-メチルブチリルチアゾール-4-カルボン酸を L-イソロイシンを出発物質に用いて Hantzsch チアゾール合成法を適用して合成した。

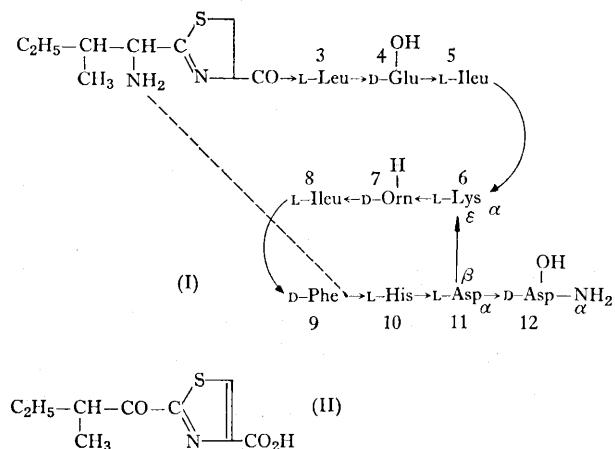
このものを用いてペプチド合成を試みバシトラシン F の N 末端に当る 2,2'-メチルブチリルチアゾール-4-カルボニル-L-Leu-d-Glu(OBu^t)-OMe (1~4) を合成し得た。

このような 2-アシルチアゾール-4-カルボン酸を含むペプチド合成も通常のペプチド合成法が適用できることを見い出しバシトラシン F の合成法に有用な知見を得ることができた。

For: HCO-, Z: C₆H₅CH₂OCO-, Tos: p-CH₃C₆H₄SO₂-, Bzl: C₆H₅CH₂-, Me: CH₃-, Bu^t: (CH₃)₃C-,

論文の審査結果の要旨

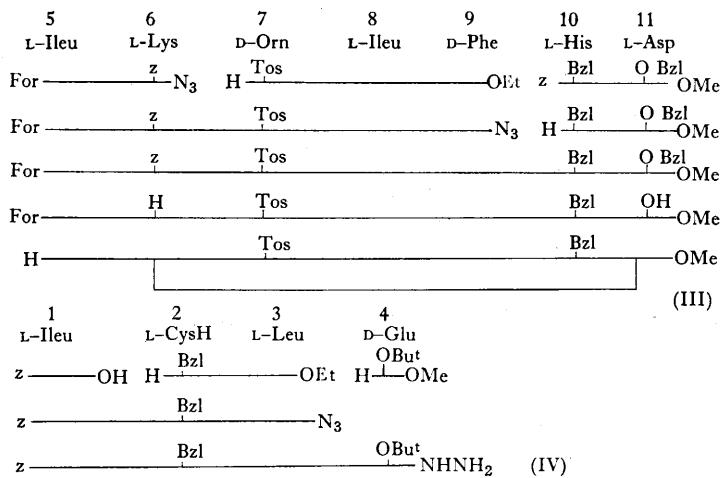
バシトラシンは *B. licheniformis* の產生するペプチド抗生物質で、11種の成分に分別され、そのうち含量の最も多い A と F がよく研究され、Craig らによってバシトラシン A の化学構造として (I) 式が提出された。



この化学構造はリジンとアスパラギン酸を分枝の基点とする珍らしい環状ペプチドで、しかも N 末端アミノ酸とそれにつづくシステインの間でチアゾリン環が形成されており、さらに N 末端とフェニルアラニンを結ぶサイクロール構造が存在するなど非常に特異なものとして注目されている。またバシトラシン F は A の酸化生成物で、A のチアゾリン部が 2-アシルチアゾールカルボン酸 (II) 残基となったものとされている。しかし、これらの構造についてはリジンとアスパラギン酸の間の結合様式などにお疑問が残っている。

この研究はバシトラシン A と F を全合成することによってその構造を確認せんとする試みの一部である。アミノ酸12個よりなるこの環状ペプチドは3個の官能基をもったアミノ酸を7個を含み、2箇所で分枝している特殊構造であるので、まず同じアミノ酸配列順序をもった ω - ω 結合のある環状ペプチドの合成が可能か否かを知るためチアゾリン変態部のないシステインーバシトラシンとも云うべきものの合成を試みた。

すなわち、官能基を適当に保護し、ラセミ化に注意しつつ合成した部分ペプチドをつぎの例のように結合してペプチドを作り、リジンの ϵ -アミノ基の保護基とアスパラギン酸の β -ベンジル基のみを脱離した後、これをジシクロヘキシリカルボジイミド (DCC) のジメチルホルムアミドの希溶液中に滴下することによって環化に成功した。



つぎに N 末端部のテトラペプチド（IV）を組立て、これを先に合成した環状ペプチド（III）とアジド法で結合させた後、別に合成した D-イソアスパラギンの β -ベンジルエステルとアジド法で縮合して目的の置換された環状ペプチドの合成に成功した。三弗化酢酸および液安中ナトリウムで保護基を除くとシスティン-バシトラシンは吸湿性白色粉末として得られた。

さらにバシトラシン F の末端基に当るアシルチアゾールカルボン酸 (II) を L-イソロイシンからはじめて確実な経路で合成し、ついで (II) にペプチド合成が可能か否かを確かめた後、DCC 法を用いて L-Leu-d-Glu-OMe との縮合を試みた結果、F の N 末端部構造を合成することができた。

以上有吉君はバシトラシン A および F と同じアミノ酸配列の分枝環状ペプチドの合成並びにバシトラシン F の N 末端部の特異構造ペプチドの合成に成功してバシトラシンの全合成への基礎を確立した。なお D-オルニチンの製法を改良し、またアミノ酸およびペプチド誘導体について二、三の分子多形を見出すなどペプチドの化学に寄与した。

よって本研究は理学博士の学位論文として十分価値あるものと認める。